FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

450

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BUISSON, Jacqueline, Simone, Andrée

née le 31 Décembre 1933 à Saint-Denis (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1967

LES INTOXICATIONS AIGUËS PAR LA COLCHICINE

Président de Thèse : Monsieur M. GAULTIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année I967 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BUISSON, Jacqueline, Simone, Andrée
Née le 3I Décembre I933 à Saint-Denis (Seine)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES INTOXICATIONS AIGUES

PAR

LA COLCHICINE

Président de Thèse : Monsieur M. GAULTIER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545806_0017

PROFESSEURS HONORAIRES

I/I/I966

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.) BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de) GENNES (L.de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.) HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET(C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN	Georges BROUET
Ier ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	N...
Bactériologique et Virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie Médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique Médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie Médicale et Sociale	DENOIX (P.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique Fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et Médecine Préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	PASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie Exotique	N...
Pathologie Expérimentale et Comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie Médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique Générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et Pathologie Obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie Médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale .... CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)
Thérapeutique Appliquée..... LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie..... (CABROL (Ch.)
(OLIVIER (G.)
Anatomie Pathologique..... NEZELOF (Ch.)
Bactériologie..... BARBIER (P.)
(DESGREZ (P.)
Biochimie Médicale..... (DREYFUS (J.Cl.)
Biologie Médicale ..... BOURLIERE (F.)
Histologie..... COUJARD (R.)
Parasitologie..... LARIVIERE (M.)
(LOEPER (J.)
Pathologie Expérimentale..... (RICHET (G.)
(DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physiologie..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.C.)
Physique Médicale..... (TUBIANA (M.)
Radiologie Médicale..... FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires : MM.

Clinique Carcinologique chirurgicale (Necker)..... REDON (H.)
Clinique Cardiologique (Broussais)..... SOULIE (P.)
- (Boucicaut)..... LENEGRE (J.)
Cliniques Chirurgicales..... (Beaujon..... LORTAT-JACOB (J.L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière..... SICARD (A.)
(Tenon..... OLIVIER (Cl.)
Clinique Chirurgicale Orthopédique et traumatologique..... (Cochin..... MERLE D'AUBIGNE (R.
(Foch..... PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie Infantile et orthopédique (Enfants-Malades)..... FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie Cardio-Vasculaire (Broussais)... DUBOST (Ch.)
Clinique de Chirurgie Pleuro-Pulmonaire (Laennec)..... MATHEY (J.)
Clinique Dermatologique (St Louis)..... DUPERRAT (F.)
Clinique Endocrinologique (La Pitié)..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique Médicale (Enfants-Malades)..... LAMY (M.)
Clinique Gynécologique (Broca)..... HUGUIER (J.)
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques..... DEGOS (R.)
(St Louis)
Clinique des Maladies des Enfants (Enf.Malades)..... TURPIN (R.)
Clinique des Maladies Infectieuses (Claude-Bernard)... MOLLARET (P.)
Clinique des Maladies Mentales et de l'encéphale (Ste Anne)..... DELAY (J.L.)
Clinique des Maladies Métaboliques (Necker)..... HAMBURGER (J.)
Clinique des Maladies du Sang (Broussais)..... BERNARD (J.)
Clinique des Maladies du Système Nerveux (Salpêtrière) CASTAIGNE (P.)
Cliniques Médicales..... (Bicêtre..... DEPARIS (M.)
(Broussais..... MILLIEZ (P.)
(Cochin..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)

	MM.
Cliniques Médicales (Lariboisière.....	SEZE (S.de)
Cliniques Médicales (Pitié.....	DREYFUS (G.)
Cliniques Médicales (St-Antoine.....	KOURILSKY (R.)
Cliniques Médicales (St-Antoine.....	BOUDIN (G.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)...	DEBRAY (Ch.)
Clinique Médicale Infantile et pédiatrie Sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique Médicale Propédeutique (Broussais).....	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique Médico-Sociale du diabète sucré et des Maladies de la Nutrition (Hôtel Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de Neuro-Chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique Neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN(R.)
Cliniques Obstétricales.....(Baudeloque.....	LACOMME (M.)
Cliniques Obstétricales.....(St Antoine.....	MERGER (R.)
Clinique Obstétricale et Gynécologique (Port-Royal)...	VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique (Hôtel Dieu).....	OFFRET (G.)
- (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de Pédiatrie.....	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de Pédiatrie et de Puériculture (Saint-Vincent de Paul).....	THIEFFRY (S.)
Clinique de Pneuphtisiologie (Laennec).....	BERNARD (L.)
Clinique de Neuro-psychiatrie Infantile (Salpêtrière).	MICHAUX (L.)
Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale (Cochin).	COSTE (F.)
Clinique Stomatologique (Salpêtrière).....	DECHAUME (M.)
Clinique Thérapeutique Chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique Thérapeutique Médicale(St-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique Toxicologique.....	GAULTIER (M.)
Clinique Traumatologique et Orthopédique (R.Poincaré).	JUDET (R.)
Clinique Urologique.(Cochin).....	ABOULKER (P.)
- - (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et Clinique de la Ière Enfance (Trousseau)....	LAPLANE (R.)
Séméiologie Médicale (A.Chantin).....	DOMART (A.)
- - (Lariboisière).....	BOUYRAIN (Y.)
- - (Pitié.).....	RAMBERT (P.)
- - (Rotschild).....	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et Clinique Chirurgicales (Broussais).....	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie.....	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et Climatologie.....	GIBERTON (A.)
Maladies Infectieuses.....	BASTIN (R.)
Médecine.....	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(REBAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Neuro-Chirurgie.....	LE BEAU (J.)
Neurologie.....	LHERMITTE (J.)
Neuro-psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	MADURO (R.)

	MM.
Pédiatrie.....	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.) (KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie.....	(MEYER (A.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique....	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie..	BILSKI-PASQUIER G.
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses.	DUPONT V.
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)	Physique Médicale	(COURSAGET) (J.) (GREMY (F.)
Biochimie (.....	CARTIER (P.)	Physiologie...	GIRARD (Fr.)
médicale (.....	GONNARD (P.)	Stomatologie..	CHAPUT (Mme A.)
Biologie Médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique.	CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr.S.ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique.....	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire Général de la Faculté.....M.LENA (J.)

Conseillers administratifs.....Mlle CHAINTREUIL (G.)M. FAYE (R.)
Conservateur en chef de la bibliothèque....)
Conservateur du Musée d'Histoire de) M. le Docteur HAHN (A.)
la Médecine.....)

Conservateurs ..... (Melles DUMAITRE (P. LAURENT (H.)
(LE NOIR (G.)

Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.) FORGET (F.)
(Mlles DUROZOY (M.F.)
(ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

qui m'ont permis par leur compréhension
de faire ces études.

A mes Grands-parents,

A mon Frère et à ma Belle-soeur,

A tous mes Amis,

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Professeur de la Clinique Toxicologique
de la Faculté de Médecine de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse

A Madame le Docteur M.L. EFTHYMIOU, Chef de Clinique-Assistant

Pour l'aide qu'elle a bien voulu m'apporter
au cours de mon travail.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur R. LEIBOVICI
Monsieur le Professeur M.LAMOTTE
Monsieur le Professeur A. PARAF
Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Monsieur le Professeur J.BERNARD
Monsieur le Docteur M. BOLGERT

LES INTOXICATIONS AIGUES

PAR

LA COLCHICINE

- I N T R O D U C T I O N -

La COLCHICINE a toujours été considérée comme un alcaloïde des plus toxiques, dangereux surtout parce que sa marge de sécurité est relativement faible, la dose thérapeutique étant assez proche de la dose toxique.

Les empoisonnements dus aux colchiques furent observés dès l'Antiquité (Dioscoride, Théophraste, Tragus...). Aux I6ª, I7ª et I8ª siècles en Europe, des médecins ont éprouvé sur eux-mêmes les effets nocifs de doses thérapeutiques excessives de préparations de Colchicum autumnale L. Une ancienne "Flore économique des environs de Paris" cite une recette de pilules à base de graines de Colchique pour se débarrasser des loups et au cours du siècle dernier, on a décrit quelques cas d'intoxications accidentelles, en Europe occidentale surtout, chez l'homme et les animaux domestiques.

Actuellement, l'intoxication aiguë par la Colchicine est rare mais elle demeure très grave.

Durant les trois dernières années, sur un total d'environ 29.000 appels téléphoniques, le Centre Anti-Poisons de l'Hôpital Fernand-Widal, à Paris, en a reçu seulement une quinzaine concernant la Colchicine.

Stagnara, qui a fait sa thèse en I940 sur les "Intoxications par le Colchique d'Automne et ses dérivés", cite 5 ou 6 cas tous situés entre I885 et I903 et lui-même apporte une seule observation du Centre de Pathologie toxique de Lyon.

En analysant la littérature à ce sujet, on trouve au maximun une quarantaine de cas d'intoxications aiguës par la Colchicine. Encore que certaines formes d'intoxication soient difficiles à classer, se trouvant à la limite de la toxicité aiguë et chronique.

On entend par " Intoxications aiguës médicamenteuses" les accidents survenant , soit lors d'une prise unique du médicament, soit après absorption d'une durée très courte, de quelques jours seulement. Elles sont donc différentes des intoxications chroniques. Mais une telle distinction est artificielle car des accidents d'allure aiguë peuvent survenir à la suite d'une augmentation transitoire des doses habituelles pendant un ou plusieurs jours.

En général, les intoxications aiguës sont secondaires à des absorptions massives de Colchicine dans un but de suicide. Il existe cependant quelques cas d'intoxications accidentelles, soit qu'il s'agisse d'un adulte ayant mal interprété l'ordonnance du médecin, soit que la drogue se soit trouvée à la portée d'un enfant qui en ait pris une certaine dose inconsidérément.

Notre travail, effectué au Centre Anti-Poisons de l'Hôpital Fernand-Widal à Paris rapporte I7 cas d'Intoxications aiguës par la Colchicine observés au Centre, dont :

- II fiches d'appels téléphoniques
- 6 dossiers

et rappelle les cas de la littérature.

A l'aide de ces cas, nous essayerons de décrire les symptômes principaux de cette intoxication et terminerons par la conduite à tenir au point de vue thérapeutique.

C'est de cette conduite à tenir et de la précocité de sa mise en oeuvre que dépend le pronostic. En effet, le lavage gastrique, et l'exanguino-transfusion pratiqués dès les premières heures permettent presque toujours de sauver le malade et d'assurer sa guérison sans séquelles.

- L A C O L C H I C I N E -

HISTORIQUE

La Colchicine est le médicament spécifique de l'accès de Goutte Aigu. C'est le principal alcaloïde du Colchique, dont il fut isolé en I820 par Pelletier et Caventou.

Le Colchique d'Automne (Colchicum autumnale) vulgairement désigné sous le nom de "Tue-chien", "Safran-batârd", "Veilleuse", appartient à la famille des Colchicacées. C'est une plante bulbeuse, liliacée qui fleurit dans les prairies humides de l'Europe centrale et méridionale.

Il tire son nom de K O λ χ O S, ville célèbre de la Grèce aux environs de laquelle cette plante était très commune : Dioscoride et Théophraste en ont signalé les propriétés toxiques. Pline indiqua le lait comme contre-poison du Colchique. Tragus en fit le premier une description détaillée et appela l'attention contre son usage alors recommandé par les médecins arabes.

On connaît près de 20 espèces de Colchique. La plus employée et la plus commune est le " Colchicum autumnale" qu'on rencontre fréquemment dans les prairies.

Dès l'Antiquité, des préparations de la plante furent prescrites pour les douleurs d'origine articulaire et sa spécificité pour l'accès de goutte résulte de son incorporation dans nombre de "potions" popularisées par les charlatans. Störck, médecin de Vienne, est le premier à envisager l'action médicamenteuse du Colchique en préparations ingérées et comme il se doit pour un nouveau médicament, il ne se contente pas de lui reconnaître des propriétés anti-goutteuses mais aussi des fonctions drastiques, diurétiques, anti-infectieuses, aphrodisiaques, etc... qui en font presqu'une panacée (I763).

Il n'hésite pas à faire lui-même l'expérience de doses assez conséquentes de son médicament et il est le premier à noter la période de latence des accidents d'intolérance que provoque le Colchique.

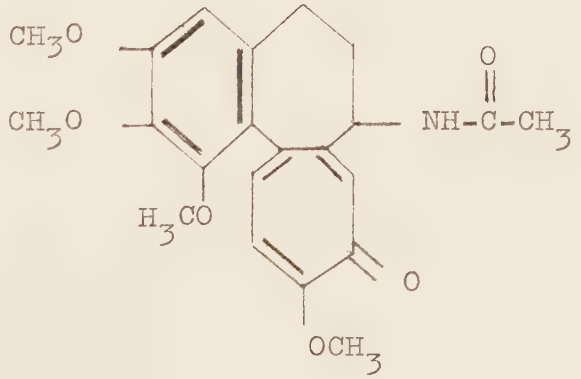
Mais les travaux cherchant à mettre en évidence le principe actif de la plante datent du I9ª siècle :

En I820, Pelletier et Caventou signalent dans le colchique une substance de nature alcaloïdique qu'ils assimilent à celle qu'ils avaient déjà trouvée dans l'hellébore blanc et la cévadille; et pour ces raisons ils la considèrent comme étant de la vératrine.

En I833, Geiger et Hesse retirent du Colchique un alcaloïde très toxique et cristallisé mais différent de celui découvert par Pelletier et Caventou et le désignent sous le nom de " Colchicine".

Oberlin, en I857, extrait de la Colchicine amorphe, capable de se dédoubler en un composé neutre facilement cristallisable, qu'il a nommé "Colchicéine".

Enfin, en I887, Laborde et Houdé mettent au point la Colchicine pure, cristallisée, dont la structure actuellement admise est la suivante :



PRESENTATION

Suivant le Codex, la Colchicine officinale est une poudre amorphe ou constituée de fines aiguilles, blanche à faiblement jaunâtre inodore, d'une saveur amère et persistante, très toxique.

Elle est inscrite au Tableau A.

De multiples préparations officinales utilisant la teinture ou la poudre de semence de Colchique peuvent être utilisées. Mais plutôt que de se perdre dans les méandres d'une posologie rébarbative, il est plus simple de s'adresser aux présentations commercialisées.

En France, actuellement, la Colchicine existe sous trois formes principales:

- COLCHICINE HOUDE pour la voie buccale.
  Comprimés sécables titrès à I mg. de Colchicine pure, cristallisée.
  Flacon de 40 comprimés.

- COLCHINEOS HOUDE pour la voie intra-veineuse.
  Ampoules de 3 ml. dosées à 3 mg. de Colchicine.
  Boîte de 6 ampoules.

- COLCHICOSIDE ROUSSEL Injectable
  (Glucoside de la 2-desméthyl-Colchicine)
  Ampoules de 2 ml. contenant IO mg. de principe actif.
  Boîte de 6 ampoules.
  Voie intra-veineuse ou intra-musculaire.

et , en association avec l'aspirine et la vitamine B, existe la

COLCHICINE - ASPIRINE - VITAMINE B1. HOUDE

Comprimés dragéifiés contenant :

- Colchicine 0,000I g.
- Aspirine 0,30 g.
- Vitamine B_I 0,008 g.

Flacon de 60 Comprimés.

INDICATIONS

I. - La Colchicine est la médication spécifique de l'accès de goutte aigu.

a) La voie buccale, qui permet de fractionner aisément les doses, est la plus utilisée. La posologie ne peut être fixée de façon rigide, certains malades étant soulagés par des doses bien inférieures à la dose maximale. Les doses habituellement nécessaires s'échelonnent entre I et 3 mg. par 24 heures. De toutesfaçons, on ne dépassera pas 3 mg. par prise, 4 mg. par 24 heures.

Le schéma suivant peut être donné à titre d'exemple : I mg. toutes les 2 heures pendant les 4 premières heures, puis au besoin une ou deux autres prises de I mg. espacées de 2 heures. En quelques heures, la douleur, la tuméfaction et les signes inflammatoires s'estompent de telle sorte que les doses peuvent être diminuées les jours suivants; en 3 à 5 jours la résolution est complète et le traitement peut être interrompu.

b) S'il est exceptionnel que l'accès aigu de goutte récente ne cède pas rapidement à la Colchicine, il n'est pas rare, lorsqu'il s'agit d'une goutte évoluant depuis plusieurs années, d'une atteinte pluri-articulaire ou de poussée inflammatoire se produisant sur des tophus, de voir l'accès se prolonger. On peut alors utiliser :

- La Colchicine intra-veineuse (Colchinéos) qui donne souvent de bons résultats. La dose journalière, en administration unique ou fractionnée, va de un-demi à 3 mg. pendant 2 ou 3 Jours.
- Le Colchicoside est moins toxique et mieux toléré que la Colchicine mais aussi moins actif. On l'administre par voie veineuse à la dose d'une ampoule de I0 mg. par jours pendant 8 à I2 jours.

II. - En dehors de cette indication bien connue, on a découvert il y a quelques années l'action anti-mitotique marquée de cette droque et elle a été utilisée dans le traitement de certains processus malins. Mais la durée du traitement doit alors être beaucoup plus longue (séries de I2 à I5 injections répétées) ce qui augmente les risques de toxicité et limite son emploi dans ce domaine.

III. - Enfin, certains auteurs préconisent l'utilisation de la Colchicine (voie veineuse, I ampoule pendant 2 ou 3 jours) dans le traitement de certaines manifestations allergiques.

PHARMACOLOGIE

A.- ACTION DANS LA GOUTTE

L'emploi de la Colchicine est purement empirique et le mécanisme de son action spectaculaire dans l'attaque de Goutte demeure encore une énigme.

La Colchicine n'est pas un analgésique, n'a aucun effet sur les douleurs et inflammations d'autre origine. Elle n'a pas d'action diurétique et n'influence nullement l'excrétion rénale de l'acide urique, pas plus que son taux sanguin. Elle n'agit pas non plus sur le " pool " d'acide urique mesuré par la méthode des isotopes (injection d'acide urique marqué au N^{I5}). Il est évident que la Colchicine n'est pas un agent uricosurique.

Bien qu'on n'ait pas encore montré que la Colchicine altère le métabolisme intermédiaire des purines, il est possible que ce soit là que se trouve la réponse aux questions qu'on se pose sur le mécanisme d'action de ce produit.

Le raisonnement le plus simple serait de rapprocher l'action de la Colchicine dans la Goutte des effets remarquables de cet alcaloïde sur la division cellulaire. Mais jusqu'ici ce rapprochement n'a pu être clairement établi.

B. - ACTION SUR LA DIVISION CELLULAIRE

La Colchicine exerce un effet toxique sur les cellules vivantes. Elle est capable de stopper la division cellulaire animale et végétale, in vitro et in vivo. Il s'agit d'une action directe sur la division cellulaire qui consiste en un arrêt de la mitose à un stade précoce, le plus souvent à la métaphase, avec production de figures nucléaires bizarres et anormales, conduisant le plus souvent à la mort de la cellule. Il est probable que l'action de la Colchicine se situe à la métaphase parce qu'à ce moment de la mitose, la membrane nucléaire commence à se désintégrer, facilitant la pénétration de la drogue.

Les cellules qui ont le taux de division le plus élevé sont affectées les premières.

Des concentrations élevées de Colchicine peuvent même empêcher le début de la mitose. Les cellules normales et cancéreuses sont attaquées de la même façon. Cette action n'est pas spécifique de la Colchicine et peut être obtenue avec d'autres poisons mitotiques contenant du cacodylate de sodium. On a trouvé un certain nombre de dérivés de la Colchicine ayant une action semblable mais le groupe chimique nécessaire à cette propriété demeure indéterminé.

Chez différentes espèces animales et chez l'Homme, la Colchicine provoque une leucopénie temporaire, bientôt remplacée par une leucocytose. Et on note alors souvent une augmentation frappante du nombre des granulocytes basophiles. Le lieu d'action semble être la moëlle osseuse. Des taux toxiques peuvent causer une agranulocytose ou une anémie aplastique.

C. - PHARMACOLOGIE GENERALE

Les études aiguës et chroniques chez les animaux montrent un éventail d'actions pharmacologiques. Le médicament abaisse la température, augmente la sensibilité aux dépresseurs

centraux, déprime le centre respiratoire, exagère la réponse aux sympatho-mimétiques, est un vaso-constricteur et donne une hypertension artérielle par stimulation du centre vaso-moteur, augmente l'activité gastro-intestinale par stimulation neuro-génique et altère les fonctions neuro-musculaires.

Mais les auteurs ne sont pas tous d'accord sur l'importance relative à donner à chacune de ces actions.

C'est ainsi que pour Ferguson, la Colchicine agit essentiellement sur le Système nerveux central et les troubles aigus observés découlent de cette activité. Il paraît clair que l'élévation de la pression sanguine qui suit l'administration de la Colchicine est due à la vaso-constriction périphérique. Les sections cérébrales expérimentales localisent l'origine de la constriction artérielle à la moëlle, impliquant une stimulation du centre vaso-moteur par la Colchicine. La potentialisation des agents sympatho-mimétiques paraît sans rapport avec cette action car plusieurs chats montrèrent une pression augmentée sans changement de réponse à l'épinéphrine.

Toujours pour cet auteur, les effets gastro-intestinaux paraissent également basés sur les actions neurologiques : l'inhibition par l'anesthésie des vomissements dus à la Colchicine et la production de vomissements après gastrectomie suggèrent une action émétique centrale. Quant à la diarrhée induite par la Colchicine, l'abolition de l'activité par l'atropine et l'absence d'effet sur l'intestin isolé indiquent une base neurogénique. Autre confirmation du point de vue de Ferguson : c'est la toxicité synergique de la Colchicine et des dépresseurs centraux (éther, barbituriques,...). L'hypothermie généralement observée peut être aussi reliée à l'action neurologique centrale. Enfin, la mort est toujours due directement à la dépression respiratoire.

Certains auteurs réfutent cette action de la Colchicine sur le système nerveux central. Brues ne trouve pas de Colchicine dans le système nerveux par les méthodes colorimétriques. Lettre et Lutze ne détectent pas de Colchicine dans le cerveau des souris et des cobayes 9 à I6 heures après son administration. Back, Wolaszek et Uyeki injectent de la Colchicine radio-active à des souris et n'en trouvent pas dans le cerveau 4 heures plus tard. Sternberg, dans ses études préliminaires sur les effets pathologiques de la Colchicine n'avait pas réussi à montrer des modifications neurologiques organiques chez des chats et des rats mortellement empoisonnés.

Ferguson répond que la Colchicine doit être rapidement transformée dans le système nerveux, ce qui explique qu'on ne puisse la retrouver.

Gazet du Chatelier et Mugler ont vérifié l'action lente et progressive de la Colchicine sur les systèmes nerveux central et périphérique. A côté d'une dépression du centre respiratoire, on peut noter également une diminution légère et transitoire des effets de l'excitation du bout central du Vague pendant la première heure qui suit l'injection de l'alcaloïde. Par la suite, l'excitabilité originelle réapparaît. Par contre, l'activité du centre baro-sensible carotidien paraît plus pronfondément atteinte.

Sur le Sympathique périphérique, on ne relève aucune action enregistrable en dehors d'un effet vaso-constricteur modéré et progressif que traduit une faible augmentation de la pression artérielle. Mais les fibres postérieures ganglionnaires font rapidement preuve d'une grande réactivité pour les excitants sympathomimétiques habituels et en particulier pour l'adrénaline. Compte-tenu de leurs observations tant expérimentales que cliniques, ces auteurs affirment que la Colchicine doit son action activatrice à une sensibilisation directe de l'appareil vaso-constricteur vis-à-vis des sympatho-mimétiques. Cette remarque s'impose d'autant plus que la Colchicine n'a aucune action sur les facteurs adrénolytiques des tissus ainsi que ces auteurs ont pu le constater chez le Chien en utilisant la méthode de la patte inactivante.

En revanche, la Colchicine exerce, au bout d'un temps variable (I5 minutes à I heure) sur le système para-sympathique une action synaptolytique nette, mise en évidence à la fois par une réduction considérable de l'excitabilité périphérique du nerf Vague et une diminution importante des effets de l'acétyl-choline. Il n'est pas question de phénomènes musculaires puisque des organes isolés (intestin, utérus) ne réagissant plus aux drogues para-sympatho-mimétiques du fait d'une imprégnation par la Colchicine sont encore sensibles aux effets du chlorure de baryum et de la post-hypophyse.

La Colchicine se présente donc comme une substance bien particulière capable, d'une part de diminuer considérablement la réactivité du système para-sympathique et, d'autre part, de sensibiliser à un degré extrême l'organisme à l'action des drogues sympatho-mimétiques, aussi bien en augmentant l'excitabilité des fibres vaso-constrictrices qu'en diminuant celle des extrêmités sensibles du Nerf de Héring. L'une des conséquences étant l'augmentation de l'intensité et de la durée de l'hypertension artérielle.

Il n'est pas interdit de voir dans cet ensemble de faits un des principaux mécanismes par lesquels la Colchicine intervient dans l'accès de goutte, si l'on veut bien considérer que le goutteux est très fréquemment un hypervagotonique.

Les différents modes d'action de la Colchicine sur les systèmes sympathique et para-sympathique permettront sans doute de jeter aussi une lumière sur le mécanisme des phénomènes allergiques cutanés dont certains (Mugler) ont montré la sensibilité à ce corps.

D. - TAUX ET EXCRETION

Brues démontra chez les souris que 50 pour cent du produit . administré par voie veineuse est retrouvé dans l'organisme I6 heures après l'injection et suggéra que ce fait montre davantage une excrétion lente donc une action retardée, plutôt que la transformation en un produit plus toxique.

Après injection à la Souris de Colchicine marquée au C_{I4} (Back et Coll.) on retrouve des quantités considérables de radio-activité dans la rate, les intestins et le foie (par ordre décroissant). Aucune radio-activité dans coeur, cerveau, muscles ou sang.

Brues, par des méthodes colorimètriques n'a pu mettre en évidence d'accumulation de Colchicine dans un tissu spécifique autre que dans les intestins (rats).

Chez les rats, l'excrétion se fait surtout par la bile et le grêle, ce qui explique probablement la prédominance des signes intestinaux dans l'intoxication aiguë. L'élimination rénale est peu importante.

On trouve généralement :

- dans les vomissements : seulement des traces du toxique
- dans les urines : davantage que dans les vomissements, mais peu cependant.
- peu dans les reins
- par contre, une assez grande quantité dans la rate et dans les poumons,
- et une quantité beaucoup plus importante dans :
  + foie, vésicule, pancréas
  + et les selles, qui constituent l'une des premières voies d'élimination.

E. - TOXICOLOGIE

L'un des caractères de l'intoxication par la Colchicine est le délai de quelques heures ou même plus entre l'intoxication et l'apparition des premiers symptômes. Cet intervalle n'est pas modifié par la dose ou la voie d'administration.

Chez le rat, les doses léthales provoquent vomissements, diarrhée, abolition des réflexes ostéo-tendineux, convulsions, paralysies du train-arrière, hypotension, arrêt respiratoire et mort. On note un intervalle de 3 à 6 heures entre l'administration et l'apparition des effets toxiques. La mort survient entre I2 heures et 2 semaines après l'administration. La DL 50 est de I,7 mg. par kilog de poids.

Clark et ses collaborateurs ont montré que, chez les rats, des doses répétées de 70 à 200 µg. de Colchicine par I00 g. de poids produisent une atrophie de la muqueuse intestinale et une malabsorption du xylose. L'aspect histologique du grêle est celui que l'on observe dans une malabsorption de cause variable. L'administration intra-péritonéale de xylose a montré que la Colchicine diminue l'absorption plus que l'excrétion de ce sucre . La décroissance progressive de l'absorption cadre bien avec l'apparition de l'atrophie de la muqueuse intestinale. Ces auteurs n'ont pas montré d'effet toxique immédiat de la Colchicine sur l'absorption du xylose. Des doses importantes d'acide folique ne préviennent pas les modifications.

Rizzi a inoculé à deux lots de cobayes une solution de Colchicine en glycol-propylénique à I p. cent à la dose de 7 mg. par kilog de poids, respectivement par voie sous-cutanée et endo-péritonéale. Les résultats anatomo-pathologiques sont identiques dans les deux lots : hyperhémie et dégénérescence des divers organes, en particulier foie, reins, myocarde. L'auteur souligne que dans le déterminisme de la mort interviennent tant un mécanisme asphyxique qu'un collapsus circulatoire.

O B S E R V A T I O N S

du CENTRE ANTIPOISONS de FERNAND-WIDAL

I - DOSSIERS Etude de 6 cas dont les deux premiers ont été mortels.

DOSSIER N°I Mademoiselle G., I9 ans, est admise le 29.7.65 à 20 h.I5 pour une tentative de suicide par absorption de 50 mg. de Colchicine environ 9 heures auparavant.

A l'arrivée, la malade est somnolente et d'une paleur cireuse, mais sa conscience est intacte. Elle présente des douleurs abdominales intenses et des vomissements mais pas de diarrhée.

A l'examen on trouve :
- respiration normale
- T.A. I2,5/8,5
- Dédoublement du 2ème bruit, petit souffle systolique de base
- Température : 37°4
- Examen neurologique normal

L'urée sanguine est à 0,65 g. pour mille.
pH sanguin : 7,36
Bilan électrolytique normal, sauf K. : 3,5 mEq.
Uricémie : 36 mg. p. mille Uricurie : 0,I9g/ p.mille
E.C.G. : Ischémie-lésiondiscrète sous-endocardique postérieure.
Ponction de moëlle normale.

La malade, sitôt son admission, est placée dans une atmosphère aussi stérile que possible. Malgré l'heure tardive (9 heures après l'intoxication), on pratique un lavage d'estomac, un lavement évacuateur et une exsanguino-transfusion (6 litres). Pour lutter contre les pertes liquidiennes, on fait passer durant les 24 premières heures 4flacons de sérum glucosé isotonique contenant au total 8 g. de ClNa et 3 g. de ClK.

On institue en même temps une antibiothérapie préventive (Pénicilline 8 M., Colimycine 6M.).
La malade boit 500 cc. d'eau distillée.

Le lendemain (30.7.65) les vomissements sont encore abondants, la soif intense et la malade se plaint toujours de douleurs abdominales à type de coliques.

La T.A. est à II/8, la T. à 38º2
L'examen neurologique est toujours normal, exceptée la présence d'un nystagmus horizontal.

Les examens complémentaires montrent :

- N.F. : 5.690.000 G.R., 28.400 blancs et 30.000 plaquettes
- Urée sanguine : 0,20
- Uricémie : 46 mg. p. mille
- Le bilan électrolytique montre toujours un potassium bas (2,6 mEq.)

Au point de vue thérapeutique, on passe dans la journée 4 flacons de glucosé à I0 p.cent et 3 flacons de glucosé à 5 p.cent, avec, au total, I7 g. de ClNa et I4,25 g. de ClK.
+ I8 millions de Pénicilline et I0 millions de Colimycine, I.V. et 8 millions de Colimycine et 0,5 0 g. de Néomycine per os.
La malade boit I000 cc. d'eau distillée.

Le 3I.7 : le syndrome digestif semble diminuer d'intensité. les vomissements sont beaucoup moins abondants. Les douleurs abdominales ont disparu, mais la température est à 40º (pouls I20, T.A. II/7). La malade tousse. On trouve une gorge un peu rouge. L'examen pulmonaire est normal le matin, mais à I5h.30, elle fait une crise d'O.A.P. calmée par un Caréna intra-veineux.

Dans l'après-midi, elle présente également des selles diarrhéiques non hémorragiques et les coprocultures révèlent la présence de Proteus.

Les examens complémentaires de ce jour montrent :

- uricurie : 0,87 g. p. mille
- 5.I50.000 G.R., 20.200 G.B. et 30.000 plaquettes
- Taux de prothrombine : I7 p.cent
- Hémolyse
- E.C.G. : montre toujours des images discrètes d'ischémie-lésion sous-endocardique postérieure.

Le Ier 8.65

La mort survient à 4 h.50. La tension avait chuté légèrement de II,5 à 9 dans les deux heures précédentes.
L'abdomen était balloné mais indolore. La malade, ayant toute sa conscience, demande à boire puis brusquement fait un malaise. La T.A. est à 4 et rapidement tombe à 0. Un massage cardiaque externe est immédiatement entrepris, accompagné d'un entrainement systolique mais sans succès.

Conclusion : Intoxication volontaire par absorption de 50 mg. de Colchicine.

Les soins ne peuvent être apportés que 9h. après l'ingestion et malgré lavage d'estomac, lavement évacuateur et exsanguino-transfusion, les signes d'intoxication persistent. Bien que de grandes précautions d'asepsie aient été prises, des signes infectieux apparaissent et un collapsus emporte finalement la malade au 4e jour.

DOSSIER N° 2

Monsieur L..., 47 ans, goutteux depuis I0 ans, prenait parfois 7 granulés de Colchicine pour calmer ses crises.

Le 3I.I.65 à 9 heures. il absorbe 30 Granulés.

Vers I2 heures apparaissent des brûlures épigastriques, des nausées; les vomissements commencent vers I5 heures et sont suivis de hoquet. Dans la nuit suivante : diarrhée.

Il est admis à Fernand Widal le I.II.65 à I0 h.30, c'est-à-dire 25 heures après la prise du toxique.

Il est conscient et respire normalement, mais présente :

- soif intense
- céphalées
- brûlures digestives, vomissements, diarrhée

T.A. : I4,5/9, Temp. 37ª 5, Pouls : 84
Examen neurologique normal .

Traitement :

- Néomycine 2 g.
- Colimycine 4 c. et 1,5 M.
- Pénicilline 1.0 M.
- 3 litres de glucosé à 10 p.cent
- 1 litre de Trophysan .

Le lendemain , 2 Février :
Conscience normale . T. 37°9 , T.A. 13,5/8
Ni hépato. ni splénomégalie .
Les céphalées persistent .
Ne vomit plus .
Diurèse normale .
N.F. : G.R. 4.200.000, G.B. I0.000
Myélogramme : Affaissement très relatif de l'érythropoïèse (8 p. cent d'érythroblastes)
Uricémie I20 mg. p. I000
Complet hépatique pertubé :

- Taux de prothrombine : 5I p.cent
- Gros : 3,I0
- Hanger : ++

Transaminases élevées : S.G.O.T. : 79
S.G.P.T. : 50

le 3.II.65

Nette amélioration de l'état général.
Lymphangite du M.S. gauche.
N.F. : G.R. 3.480.000, G.B. I4.000, Plaquettes 396.000
On note que la Réserve alcaline baisse progressivement depuis son entrée : 55 volumes, 50,43.

Le 5.II

T/ 38°4. Le malade se plaint de grosses crises de douleurs articulaires nocturnes.
N.F. : 3.880.000 rouges, I5.200 blancs et 272.000 plaquettes.
Le médullogramme montre une remontée du chiffre des érythroblastes à 24 p.cent.
Biopsie médullaire normale.
Uricémie : 640 mg. p. mille
Les jours suivants, s'installe une hyperthermie à 39, 40°, avec hyperleucocytose à polynucléaires qu'aucune investigation ne parvient à expliquer et avec laquelle contraste une relative conservation de l'état général.

Le II.II

apparaît un délire qui dure jusqu'au I6.II, date à laquelle la conscience est normale et où la température commence à décrocher : 38° 6.

Le I9.II

La température est à nouveau à 39° et le délire réapparaît, de façon discontinue. Toujours aucun signe de localisation.
Toutes les hémocultures ont été négatives.
M.F.S. normale. Fond d'oeil normal.

Les jours suivants, la température demeure entre 39 et 40°.
On ne trouve toujours aucun signe de localisation et le décès survient brutalement le 25.II.65 à 6 h. du matin.

La vérification a montré :

- un oedème cérébral
- un oedème pulmonaire. Pas d'infarctus pulmonaire
- petit épanchement péricardique et pleural
- des intestins pâles, décolorés
- une rate doublée de poids.

Compte-rendu d'Ana. Path :

- Athérome ulcéré et calcifié de l'aorte avec des lésions inflammatoires et non spécifiques de la média.
- Lésions de stase vasculaire du foie, du rein et de la rate.
- Autolyse du grêle

CONCLUSION : Absorption, lors d'une crise de goutte hyperalgique de 30 mg. de Colchicine.

Admission à F.Widal 25 heures après la prise du toxique L'évolution, lors de son séjour, du Ier au 22 Février, est caractérisée par :

- Une régression assez rapide et sans gros problème du syndrome dysentérique ;
- un affaissement très relatif de l'érythropoïèse
- la destruction rapide d'une quantité importante de nucléotides a entrainé une élévation brutale de l'uricémie qui passe de I20 mg. p.mille le 2 Février à 640 mg. p.mille le 4. Ceci n'est pas sans avoir un retentissement sur la diathèse goutteuse et on assiste, à partir du 6, à l'évolution subintrante de nombreuses crises douloureuses.

- surtout, se développe, après la première semaine, un état confusionnel qui va en s'aggravant alors que l'intoxication par la Colchicine est guérie et que le taux d'acide urique est revenu à 100 mg. par 24 h. le 11 Février.

Cet état confusionnel s'accompagne bientôt d'une fièvre oscillante et d'une hyperleucocytose à P.N. alors que toutes les hémocultures restent négatives et que toutes les recherches d'un foyer infectieux se font sans succès. Et le décès survient brutalement le 25.II.65.

DOSSIER N° 3

Monsieur G...., I8 ans, Im.68, 55 kg., est admis le 25.I0.65 pour tentative de suicide le 24.I0.65 à I7 heures par

30 mg. de Colchicine per os.

absorption en 2 fois, à une heure d'intervalle.

C'est un lycéen au niveau intellectuel supérieur à la moyenne (Q.I. :II3). Etat névrotique. Troubles de l'adolescence et conflit familial.

Découverte de l'intoxication le 24.I0.65 à 20 heures :

- Il avait vomi à partir de I8 heures
- souffrait de douleurs épigastriques violentes.

Ier examen à la Consultation de St Antoine :

- Vomissements bilieux très importants
- Brulures épigastriques
- pas de diarrhée
- Pâleur
- Pas de troubles de la conscience
- T.A. : I2/8
- Examen de l'abdomen et examen neurologique normaux.

Transfert à F. Widal où il arrive le 25.I0 à 0 h.30 (+ 7 h.30)
A l'arrivée : Malade conscient, choqué, pâle, vomissant beaucoup. Douleurs abdominales spontanées et provoquées.
T.A. : I2/8,5, Température : 37°5. Examen neurologique et abdominal normal.
Traitement :
- Le malade n'ayant pas eu de selle : I prostigmine I.V. à l'arrivée
- Exsanguino-transfusion (4 litres 500) de Ih.45 à 3 heures.
- T.H.A.M. : I litre.

- Gluconate de Ca., CLK.
- Pénicilline : 3 millions.
- Colimycine : 3 millions.

Le 25.X.

Malade conscient. Température : 38°. Vomissements importants, diarrhée, asthénie marquée.

Traitement : - perfusions de sérum glucosé (contenant ClK, Pénicilline et Colimycine).

Dans la nuit du 25.IO. : deux crises de tachycardie :

- l'une sans raison apparente
- l'autre au cours d'efforts de vomissements.

Ex. Complémentaires :

Globules rouges : 4.960.000

Globules blancs : 8.200

Plaquettes : 268.000

Bilan électrolytique satisfaisant, mais Potassium à 3,2 mEq.

Complet hépatique normal, sauf Hanger ++

Le 26.IO. : Temp. 37°8, T.A. I4/IO

A vomi 3 litres

Diarrhée liquide

Malade très asthénié

Examen : abdomen souple mais douloureux.

Ex. Complémentaires

G.R. 4.860.000

G.B. 6.800 avec 92 p.cent de polynucléaires

K : 3,I mEq.

La ponction sternale n'a rien ramené.

Traitement : Bristopen* : 2 g.
Colimycine* 8 Millions
4 litres de sérum physiologique + Trophysan *
+ I KCl. par flacon.

Le 27.X.

- Température à 39°5. Aucun signe de localisation n'est trouvé.
- Hémoculture : Staphylocoque non pathogène
- G.R. 3.620.000
- G.B. 6.600
- Plaquettes : 91.000

K : 5,5 mEq.

Le même traitement est poursuivi, avec en plus de la Nautamine et du Laudanum contre les troubles digestifs.

Essai d'alimentation liquide.

Le 28.X.

Amélioration clinique.

Temp. 38°

Sédation digestive

Pas de signes buccaux d'agranulocytose.

G.R. : 3.840.000, G.B. 4.800, Plaquettes : 114.000

Le 29.X.

Temp. 38°. Quelques vomissements. Pas de diarrhée.

Examen clinique normal.

Le 30.X.

Bon état général. S'alimente un peu mieux. Température normale.

Le résultat de la coagulation montre une anomalie plaquettaire. 115.000 plaquettes : chiffre normal mais la consommation de la prothrombine par différence entre taux plasmatique et sérique est de 17 p. cent (normale : 70 p. cent).

Le 2.XI.

Quelques nausées mais alimentation normale.

G.R. 2.840.000

G.B. 6.200 (P.N. 57 p.cent)

Plaquettes 138.000

Arrêt des perfusions. Antibiotiques per os.

Le 3.II

G.R. 3.5I0.000

G.B. 8.000 (67 p.cent de P.N.)

Plaquettes : 260.000

Les chiffres des numérations suivantes sont normaux.

Les E.E.G. sont proches de la Normale (abondance des rythmes lents).

Sort le I3.II.65 en bon état général.

Le malade est revu un mois après sa sortie :

- Bon état clinique
- Pas de troubles digestifs
- G.B. 3.000
- G.R. 4.700.000
- Plaquettes 240.000

Un an après : aucune séquelle clinique ni hématologique.

Conclusion : Intoxication volontaire par 30 mg. de Colchicine.

Dans les heures suivantes : choc, syndrome cholériforme.

Exsanguino-transfusion à la 9ª heure.

Tous les jours suivants est maintenue une atmosphère aussi propre que possible.

On ne note pas de chute importante de la lignée plaquettaire ni de la lignée granulocytaire.

Le syndrome digestif s'estompe en une semaine . GUERISON.

Aucune séquelle clinique ou hématologique n'a été observée.

DOSSIER N° 4

Monsieur R., 63 ans, est admis le 31.6.64 pour tentative de suicide par absorption, en une fois, de 15 mg. de Colchicine. Il s'agit d'un goutteux traité depuis 1963.

Très sérieusement contrarié par le vol de son porte-feuille contenant de l'argent appartenant à la Compagnie pour laquelle il travaille, il absorbe à 18 h. 15 mg. de Colchicine.

A une heure du matin débutent les vomissements et la diarrhée à 3 heures.

Il est admis à F. WIDAL le 1.6. à 15 heures.

A l'entrée :
- Conscience normale
- Tachycardie à 130
- Examen neurologique normal
- Abdomen légèrement ballonné.
- Déshydratation
- T. 38°5
- T.A. I4/8

N.F. : G.R. : 5.560.000
G.B. : 11.000

Uricémie : 50 mg. p. mille
Deux ponctions sternales normales.

Traitement :
- Pénicilline 4 M.
- Colimycine 4 M.
- Ganidan 10 comprimés
- Perfusion : 3 litres

Pas d'exsanguino-transfusion

Les jours suivants, l'évolution est satisfaisante. La diarrhée cesse le 3.6. L'alimentation se fait normalement.

Au point de vue hématologique, les globules rouges et blancs se maintiennent à un chiffre normal. On note seulement au 3ª jour une hypoplaquettose (87.000) remontée à 240.000 le 8.6.

Pas de signes d'atteinte hépatique (le malade avait des antécédents d'hépatite virale.)

Rien d'autre à signaler au cours de l'évolution qu'une infection urinaire à Proteus vulgaris.

Conclusion : Intoxication volontaire par I5 mg. de Colchicine chez un homme de 63 ans ayant des antécédents d'hépatite, traité depuis un an environ par de petites doses de Colchicine pour des crises de goutte.

On doit noter la remarquable tolérance de cette intoxication n'ayant donné lieu qu'à quelques diarrhées; l'absence de signes importants d'atteinte sanguine (confirmée par deux ponctions sternales normales) ainsi que l'absence de retentissement hépatorénal.

DOSSIER N° 5

Monsieur B., 70 ans, est admis le 7.7.66 pour Intoxication involontaire par la Colchicine (I2 mg)

Il est goutteux depuis 4 ans.

Le 7.7.66 au matin, il consulte son médecin pour une crise de goutte. Ce dernier prescrit 3 granules de Colchicine à I mg. à prendre une par une à une heure d'intervalle. Le malade lit mal l'ordonnance et prend I mg. toutes les heures à partir de 8 heures du matin jusqu'à I9 heures, soit I2 mg. de Colchicine en tout. Sa femme téléphone au médecin à 20 heures pour demander quand doivent cesser les prises horaires.

Le malade est admis d'urgence à F. Widal :

- il est conscient
- T.A. I4/8, pouls : 78
- T. 37°

Pas de vomissements ni douleurs gastriques, mais diarrhée importante depuis I3 h.

Les prises ayant été étalées tout au long de la journée, on décide de ne pas faire de lavage d'estomac mais une exsanguino-transfusion est pratiquée à 23 heures.

Traitement :

- Pénicilline : 5 M.
- Néomycine : 3 G/
- Mycostatine : 8 comprimés
- Streptomycine : I g.

+ perfusions de glucosé contenant du chlorure de potassium.

Le lendemain 8.7.

- T.38°
- T.A. I4/I0 et pouls à 90

Abdomen souple.

NF. 5.700.000 G.R., 7.800 blancs et 374.000 plaquettes

Electrolytes sanguins normaux.

Le 9.7.

La diarrhée et les vomissements ont cessé. L'abdomen est souple; non douloureux.

T. 39°5.

N.F. 5.650.000 rouges, I4.400 blancs et I86.000 plaquettes.

Ponction sternale : discrète diminution de la série rouge.
cytologie régulière

le I0.7

T. 38°2

Il commence à s'alimenter. Pas de troubles digestifs.

Le II.7

N.F. : 4.680.000 rouges, 6.600 blancs et I50.000 plaquettes.

Ponction sternale : la série rouge est toujours discrètement diminuée.

Le I3.7.

- Moëlle riche
- Pourcentages normaux
- Cytologie régulière

le I5.7.

Apyrétique

Plaquettes : 206.000

Conclusion

Intoxication accidentelle par I2 mg. de Colchicine

- Quelques troubles digestifs initiaux
- Exsanguino-transfusion quelques heures après l'ingestion.

A signaler pendant la surveillance clinique et hématologique durant 6 jours :

1) une poussée thermique pendant 5 jours
2) une thrombopénie régressive et modérée avec moëlle normale.

Mis aux antibiotiques généraux et locaux digestifs.
Sort le 8ème jour.

DOSSIER N° 6

Mademoiselle R., 16 ans, est admise le 10.1.66 pour Tentative de suicide par 5 mg. de Colchicine per os, le 10.1.66 à 8 heures.

Terrain psychologique : Infantilisme. Conflit avec sa soeur.

Découverte de l'intoxication à 9 h. par sa mère qu'elle a prévenue.
Aucun signe clinique constaté par le médecin traitant.
Admise le 10.1.66 à 10 h. 45 (+ 2 h. 45)
A eu un lavage d'estomac dès l'admission.
Aucun signe clinique. Température : 37°3, T.A. : 10/8
Examen clinique normal.

Evolution favorable.

N.F. Le 10.1.66 : G.R. : 5.040.000
G.B. : 9.400 (P.N. 83 p.cent)
Plaquettes : 186.000

Le 11.1. G.R. : 4.840.000
G.B. : 9.800
Plaquettes : 340.000

Le 12.1. G.R. : 4.980.000
G.B. : 8.000
Plaquettes : 204.000

Electrophorèse et Bilan hépatique normaux.
E.E.G. : dans les limites du Normal.

Sort le 13.1.66.en bon état général.

Conclusion : Intoxication volontaire par 5 mg. de Colchicine, à évolution très favorable après un lavage d'estomac pratiqué 2 h. 45 après l'ingestion.

II - APPELS TELEPHONIQUES

- 3 CAS FATALS + 1 CAS GRAVE A EVOLUTION INCONNUE
- 7 CAS A EVOLUTION FAVORABLE

APPEL N° 1

Enfant L..., âgée de 12 ans, 45 kg. Absorption de 15 à 20 mg. de Colchicine + 15 comprimés de Tandéril.

Hospitalisation dans le Service du Professeur VERGER à Bordeaux le 7.IV.65.

Dans la nuit du 3 au 4, elle avait présenté des vomissements et une diarrhée sanglante. Cet état a conduit à une déshydratation aiguë avec choc important et n'a pu être rapportée à sa véritable cause que quelques heures avant son admission à l'hôpital, quand l'enfant a révélé la prise du toxique.

A l'entrée dans le Service : Etat de choc très sévère, mais T.A. seulement pincée : 11/8. Signes abdominaux assez curieux : un certain météorisme ; ventre très douloureux, coliques, etc... qui font discuter jusqu'à la fin l'indication d'une intervention. Le bilan électrolytique a donné les résultats suivants :

- urée sanguine : 1,50 g./l
- K : 0,155, Na : 2,95, Cl : 3,47
- R.A. : 48 volumes
- Protides : 80 g.
- Urée urinaire : 28 g./l

Par la suite, malgré une réanimation intense : 3 à 6 litres par jour faite de glucosé avec de grosses doses de Sodium (20 à 30 g. par jour), de Potassium, etc..., le contrôle de ces désordres électrolytiques n'a jamais pu être assuré.

Sodium du 8.4 : 2,80
Sodium du 9.4 : 2,75
Par ailleurs la température est restée très irrégulière, avec des clochers à 40° et un pouls à 140.
La numération-formule a montré une granulopénie : 600 leucocytes avec seulement 30 p.cent de polynucléaires.
Plaquettes : 220.000. Pas d'anémie.

Alors qu'on concluait à l'absence d'indication opératoire, l'enfant est décédée dans un tableau de vomissements et de diarrhée très profuse.

Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

APPEL N° 2

Madame H..., 45 ans. Absorption de 80 comprimés de Colchicine. Hospitalisation le 25.766 dans le service du Pr. STAHL à Strasbourg, 10 heures après l'intoxication.

A l'admission, l'examen clinique n'a rien montré de particulier en dehors d'une cyanose des lèvres, La malade signale avoir des douleurs abdominales et déclare avoir présenté des vomissements et de la diarrhée dans la journée.

Le 26.7 vers 16 h., elle fait un collapsus très brutal.
Son état s'aggrave très rapidement et la mort survient malgré le traitement de réanimation.

Examens complémentaires :

- G.B. : 18.200
- Na : 135 mEq., K: 3,8 mEq., Cl : 104 mEq.
- Urée : 0,66
- Glycémie : 1,15
- V.S. : 5 - 11
- Protides : 8,50 g. p. cent
- Transaminases : G.O. : 143, G.P. : 32

E.C.G. : Sous-décalage de ST de V2 à V7.
Le contrôle anatomique a montré une hépatite toxique aiguë avec une néphrite épithéliale macroscopiquement probable et des anomalies de la paroi intestinale.

APPEL N° 3

Madame N...., 4I ans absorption de 25 mg. de Colchicine.
Hospitalisation à Gonesse le I0.I0.66, I8 heures après l'absorption du toxique.

A l'admission : T.A. II,5/7, diarrhée, vomissements. Pas de signes de perforation.

La malade est transférée dans le Service de réanimation du Pr. MOLLARET.

Evolution fatale.

APPEL N° 4

Un cas d'intoxication grave dont nous n'avons pu obtenir de renseignements au sujet de l'évolution :

Mlle F... I8 ans, 52 Kg. Absorption de 40 mg. de Colchicine Hospitalisée 4 jours après l'intoxication dans un état de choc, avec collapsus (T.A. : 7/4) et des signes digestifs :
diarrhée, vomissements.
Evolution inconnue.

---

7 CAS A EVOLUTION FAVORABLE

I.- ADULTES

Mlle V... 20 ans. Absorption de 10 mg. de Colchicine + Alcool.

Hospitalisation le 5.3.65 dans le service du Pr. ROCHE, 4 heures après l'absorption du toxique.
A l'admission, aucun signe clinique. N'a pas vomi.
Légère excitation d'origine éthylique.
Traitement à l'arrivée : - Lavage d'estomac
- Exsanguino-transfusion une heure après par 6 litres de sang.
Evolution favorable dans les jours suivants.

Mlle S... 27 ans. Absorption de 10 mg. de Colchicine + 150 mg. de Cortancyl + 10 mg. de Palfium.
Hospitalisation le 11.3.65 à l'hôpital de Fontainebleau, une heure après l'absorption des toxiques.
A l'admission aucun signe.
Lavage d'estomac immédiat.
2 heures après : légers mouvements convulsifs.
Examen clinique normal.
Evolution favorable sans autres signes.

Mlle C..., 17 ans. Absorption de 10 mg. de Colchicine.
Hospitalisée à Nantes.
Lavage d'estomac immédiat.
Evolution clinique favorable dans les jours suivants.

II.- ENFANTS

Enfant de 3 ans. 2 à 3 granules.

Aucun signe à + 2 heures.
Hospitalisation dans le Service du Professeur THIEFFRY, où un lavage d'estomac est pratiqué.
Evolution favorable. Sort à + 48 heures.

Enfant de 2 ans. 3 granules.

Lavage d'estomac immédiat
Evolution favorable.

Enfant de 3 ans. 8 granules.

Lavage d'estomac à + 20 minutes.
Aucun signe.

Enfant de 12 mois. 1 à 2 granules.

Lavage d'estomac immédiat.
Aucun signe clinique. Evolution favorable.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

I) Homme de 46 ans — Prise unique, dans un but de suicide, de 60 mg. de Colchicine le 2I.III.40.
Les vomissements et la diarrhéecommencent 3 heures après l'ingestion. Un lavage d'estomac est pratiqué. Les phénomènes d'intoxication persistent, accompagnés de pauses respiratoires.
Cyanose . Température : 38°.

Traitement à l'entrée :

- Injection de caféine, strychnine, solucamphre
- inhalation d'Oxygène
- solution de Lugol et eau albumineuse.

Le 23 Mars : le malade est agité et présente des brûlures épigastriques et une soif intense. Les vomissements sont moins abondants.
Température : 37°.
Poumons : râles humides à la base gauche.
Selles nombreuses, diarrhétiques, séreuses. Pas de salivation.
Tympanisme abdominal. Le bord inférieur du foie déborde de deux travers de doigt.
Les urines sont rares, troubles.
Les R.O.T. rotuliens sont abolis, de même que les réflexes pupillaires. La conscience est normale.

Le 25 Mars : Visage cyanosé. Agitation. Température : 39°4.
Extrêmités froides.
Un peu plus tard :

- troubles respiratoires croissants. Dyspnée.
- arrêt respiratoire
- cyanose intense
- asphyxie.

Décès à I4 h.30.

Autopsie :

Estomac énorme, distendu, comme insufflé.
Zone de gastrite aiguë occupant toute la partie supérieure de la petite courbure et de la grosse tubérosité au voisinage du cardia.
Le duodénum est également très distendu ainsi que les premières anses du jéjunum. Congestion intense de la muqueuse qui est rouge avec des vaisseaux dilatés, noirs.
Pas trace d'ulcération. Par places, lésions du jéjuno-iléon : on trouve de petites zones congestionnées limitées, auxquelles succèdent des parties saines. Mais les dernières anses de l'iléon (environ I m.50) sont très congestionnées et présentent des vaisseaux noirs et dilatés et quelques plaques de Peyer rouges et saillantes. Pas de traces d'hémorragies gastro-intestinales.

Le foie est très gros : I830 g., de consistance assez ferme, sans clérose. Il ne paraît pas congestionné.

La rate est grosse (320 g. environ), très adhérente à la grande courbure de l'estomac, aux épiploons, au rein gauche.
Sa consistance est ferme.

Le rein gauche (240g) présente à son sommet une lésion cicatricielle occupant l'extrêmité du pôle supérieur. Elle présente même une petite cavité de la grosseur d'un grain de mil, pleine de pus.

Le rein droit (200 g.) est normal à la coupe.
Les poumons : congestion intense des lobes inférieurs droit et gauche. Consistance ferme, teinte noirâtre et à la coupe présentent l'aspect d'un vaste infarctus diffus.
Les lobes supérieurs sont de consistance normale, mais à la coupe, on note quelques petites tâches noirâtres.

Coeur : volume normal. Aucune lésion particulière.

---

2) Un homme de 36 ans reçoit pour un traitement de goutte 4 mg. par jour de Colchicine intra-veineuse, puis de façon discontinue car il présentait des nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, asthénie et confusion mentale. La Colchicine est stoppée au bout de quelques jours mais apparaissent :

- stomatite
- pharyngite
- pancytopénie.

Des signes de confusion mentale ont débuté aussitôt après les injections et ont persisté 3 jours. Rien au point de vue sensoriel et moteur.

Le lendemain de l'administration I.V. de la Colchicine, les phosphatases alcalines étaient augmentées et 4 jours après on notait une hépatomégalie et une augmentation des S.G.O.T.
Tout avait disparu 15 jours plus tard. (le malade étant décédé 5 mois plus tard d'une autre cause et l'autopsie ayant été pratiquée, on remarquait que le foie était normal histologiquement).
Il faut signaler également l'existence d'une leucopénie suivie d'hyperleucocytose, une thrombocytopénie et une anémie, sans augmentation des réticulocytes et avec un test de Coombs direct négatif.

Enfin, 12 jours après le traitement par la Colchicine, la chute des cheveux commence, progressant rapidement pour arriver à une alopécie totale (Repousse des cheveux 22 jours plus tard).

3) Mademoiselle V..., âgée de 20 ans est hospitalisée le 5 Mars 1965 vers 19 heures. Tentative de suicide à la suite de déceptions sentimentales :

- poignets tailladés superficiellement
- absorption d'alcool en petite quantité
- ingestion de 10 à 12 comprimés de Colchicine à 1 mg.
- ouverture des brûleurs d'un réchaud de gaz de ville.

Perte de connaissance après quelques vertiges et nausées.
Ne sait pas quand elle a repris conscience.

A l'arrivée à l'Hôpital, à 22 heures, elle ne présente aucun trouble en dehors d'une frilosité. T.A. 13,5/8. Examen entièrement normal. Discrète excitation avec euphorie d'origine éthylique.
Pas d'antécédent pathologique somatique ou psychiatrique.

Traitement :

- Lavage d'estomac à l'entrée
- Antibiothérapie massive
- Exsanguino-transfusion 5 heures après l'ingestion du toxique (8 litres).

La malade a été suivie par numérations-formules répétées et un myélogramme. Les globules blancs ne sont pas descendus au-dessous de 7.000.

Elle sort au 12ème jour. Guérison complète.

4) Une petite fille de 3 ans mange, le 11 juin 1885 entre 1 h. et 4 heures environ 3 g. de semences de Colchique à demi-mures.
A 5 heures, elle est prise de coliques et de vomissements qui rejètent une certaine quantité de semences ingérées.
Elle présente 5 ou 6 selles liquides pendant la nuit.
Elle souffre surtout d'une soif intense qu'on cherche à calmer avec de l'eau et du lait. Mais chaque fois l'ingestion de liquide est suivie de vomissements.
La nuit se passe ainsi ; l'enfant tombe dans un état somnolent, est prise de convulsions et meurt à 9 h. 30 du matin.

A l'autopsie, on trouva la muqueuse de l'estomac fortement enflammée sur plusieurs points, surtout autour du cardia.
Les cavités du coeur contenaient une assez grande quantité de sang coagulé.
Le cerveau et le cervelet étaient gorgés de sang.

5) Une jeune fille de I5 ans ingère, dans un but de suicide, 38 mg. de Colchicine. Après un iléus paralytique dont l'importance surprend le chirurgien et oblige à préciser l'étiologie encore indéterminée lors de la laparotomie, surviennent des crises d'épilepsie Bravais-Jacksoniennes droites (I5 dans la même journée) avec hémianopsie latérale homonyme droite, aphasie d'expression - transitoires - et hémiparésie droite régressive.

L'E.E.G. lors de l'état de mal situe le début des crises au niveau de la région occipitale gauche.

Les réactions rénales et cardio-vasculaires ont été modérées et passagères.
Le retentissement de l'intoxication sur la numération-formule sanguine est sans gravité.

Une Calvitie très rapidement installée et quasi-totale, restera sans conséquence ; la repousse des cheveux se faisant complètement.

6) Un cas est rapporté d'une intoxication volontaire par la Colchicine qui s'est accompagnée de l'apparition d'un syndrome tétanique typique tant clinique qu'humoral, en rapport avec un syndrome digestif de type cholériforme et d'une alopécie totale et durable. Evolution favorable.

7) Une enfant de I3 ans absorbe dans un dessein de suicide, 25 mg. de Colchicine.

Elle est atteinte durant trois jours de myalgies diffuses et de troubles digestifs intenses : vomissements incessants, diarrhée profuse, coliques abdominales très vives.
Depuis 4 jours, les douleurs musculaires persistent isolément lorsqu'en l'absence de perturbations hydro-électrolytiques, 5 crises convulsives surviennent (7ª au 9ª jour). Elles sont suivies d'un état de torpeur avec hémiparésie droite et signes d'irritation pyramidale qui régressent en 48 heures.

Les auteurs notent l'absence de troubles traduisant l'effet cytostatique du produit.
La guérison est obtenue sans séquelles cliniques mais avec persistance à l'E.E.G. de signes de souffrance irritative temporale droite un mois et demi après l'absorption.

8) Un jeune militaire de 18 ans absorbe en une fois 10 à 13 mg. de Colchicine. 7 heures plus tard, il présente nausées, vomissements, diarrhée et intenses douleurs abdominales.
A son admission, il est lucide, présente une asthénie intense et des douleurs très vives.
Son état général est bon. Il n'est pas deshydraté.
T.A., pouls et respiration sont normaux.
G.B. : 2.800
Electrolytes normaux.
8 jours plus tard : 14.500 blancs. Il atteindra 20.000 et redescendra à 8.400 le 7 juin.
La chute des cheveux dans les régions frontale et occipitale commence 4 jours après son hospitalisation et se poursuit durant les deux semaines suivantes. Il perdra ainsi 90 p. cent de ses cheveux qui repousseront complètement au cours des semaines suivantes.

9) Rapport d'un cas d'alopécie massive et généralisée et de ménorragies après ingestion de "Gloriosa superba", plante qui contient de la Colchicine et de la Gloriosine.
C'est une jeune femme de 21 ans qui, deux heures, après ce repas, commence à vomir et présente 8 heures plus tard une diarrhée aqueuse profuse qui continue tout au long de la nuit (au total dans la nuit 25 vomissements et 20 selles liquides).

A l'admission, elle est inconsciente, inerte, deshydratée et en collapsus.

Pouls :I22, rythme sinusal ; P.A. : 9,5/7, rythme respiratoire : I8/minute.

On ne note aucun autre signe. Ni cyanose, ni dyspnée.

Leucocytes : 8.800 (76 p.cent de P.N.)

Urée sanguine : 37 mg./I00 ml.

Na : I42 mEq., K: 3,7 mEq.

Elle n'urine pas le jour de l'admission.

On lui passe ce jour I,7 litre de sérum salé.

Le lendemain matin : nouveau collapsus. T.A. et pouls imprenables

On ajoute hémissuccinate et Noradrénaline à la perfusion.

Nette amélioration le lendemain.

5 jours après l'administration : hémorragie sous- conjonctivale gauche.

Ses règles qui auraient dû se terminer le jour de l'ingestion des plantes, continuent encore 20 jours.

Plaquettes : 475.000

Leucocytes : 5.000

Hb. II,3

I2 jours après l'admission survient une alopécie et en deux jours la plus grande partie de ses cheveux est tombée, de même que les poils axillaires et pubiens

23 jours après l'admission, elle était complétement chauve
Deux mois plus tard, ses cheveux avaient complètement repoussé.

I0) Deux cas d'iléus paralytique après colchicothérapie sont rapportés :

a) Un homme de 5I ans est hospitalisé après avoir reçu I0 ampoules de Colchicine intra-veineuse.
Céphalées, anorexie, sècheresse de la bouche et constipation.
Le surlendemain, il est en occlusion. Cette occlusion cède sous traitement médical.

b) Un homme de 64 ans présente, après 6 jours de traitement (3 mg. de Colchicine intra-veineuse par jour) une occlusion intestinale qui cède au traitement médical.

Ces auteurs font remarquer que les doses qu'ils ont utilisées chez leurs deux malades étaient supérieures aux doses habituellement recommandées dans le traitement de la crise de goutte, précisant qu'aux doses thérapeutiques, la Colchicine est habituellement dépourvue de toxicité.

II) Homme de 56 ans, goutteux depuis l'âge de 30 ans.

A l'occasion d'une poussée rhumatismale, il reçoit en I.V., pendant 48 heures, I,5 mg. de Colchicine par jour, puis pendant 7 jours 3 mg., tandis qu'il continuait à absorber par voie buccale I mg par jour.
Après la 9ème injection, le malade, fatigué, doit s'aliter et présente un ictère cutanéo-muqueux qui rapidement devient intense et justifie son admission à l'hôpital où il meurt 48 heures plus tard dans un syndrome d'hépato-néphrite, soit 2I jours après le début du traitement.

L'autopsie et l'examen anatomo-pathologique des viscères montrèrent des lésions d'oedème pulmonaire modéré, de l'athérosclérose aortique, des lésions d'hépatique graisseuse avec sclérose péri-vasculaire et de néphrite chronique.

L'examen du foie, particulièrement intéressant, montrait la présence de nombreuses mitoses au stade de la métaphase.

I2) Un couple mange un plat de feuilles de Colchique

Après avoir ingéré à leur repas de midi une plante apportée par un guérisseur et qu'il supposait être "l'Ail des Ours", les époux L. sont pris au courant de l'après-midi du 27.IV.56 de violentes douleurs épigastriques avec vomissements fréquents et diarrhée intense, laissant supposer une intoxication d'origine digestive.

Devant la gravité des symptomes, le médecin appelé seulement dans la soirée ordonne le transport à l'hôpital.
Malgré les soins (leur nature n'est pas précisée) Mr. L. décède le lendemain vers 6 heures et Mme L. meurt à I6 h.30.
Les circonstances de la mort paraissant suspectes, la fille des victimes porte plainte le I4.V.56 contre E... et remet à la Police les plantes encore intactes fournies par le guérisseur et conservées à la maison. L'exhumation des époux L. est ordonnée et réalisée le 23.V.56, soit 25 jours après le décès.

Autopsie de Mr.L... le 23.V.56

Homme de 74 ans ne présentant pas de blessure ni de traces de violences. Coeur gros, mou et flasque, rouge foncé, de 660 g.
Poumons fortement congestionnés avec adhérences pleurales et congestion apoplectique du parenchyme.
Foie verdâtre de 900 g.
Estomac rempli : repas pâteux avec parties végétales vertes larges de I à 2 cm. Muqueuse congestionnée.
Intestins congestionnés avec parties végétales vertes encore visibles.
Reins de couleur sombre.
Vessie renfermant I0 ml. environ d'urines sanguinolentes.
Rate : s.p.
Encéphale : s.p.

Autopsie de Mme L... le 30.V.56

Femme de 68 ans normalement constituée, bon état de nutrition.
Lividités foncées confluentes. Les téguments sont secs, flétris sans oedème constatable.
Coeur de volume à peine augmenté, cavités modérément dilatées.
Coronaires perméables. Le myocarde est ferme, homogène, sans lésions évidentes. L'aorte présente une athéro-sclérose modérée
Poumons fortement turgescents. A la coupe : congestion oedèmateuse très intense, diffuse, prédominant aux bases. Petites zones rouge noirâtre d'aspect splénopneumonique.

Foie beige, jaune, assez sale, avec parenchyme élastique.
Estomac, rempli d'un repas pâteux avec parties végétales bien visibles.
Intestin congestionné. Présence d'une bouillie.
Reins un peu augmentés de volume. Cortex beige clair. Pyramides pâles.
Rate : s.P.
Encéphale : congestion cérabrale modérée.

Le diagnostic anatomo-pathologiques macroscopique est celui d'une congestion intense des poumons avec splénopneumonie des bases, hépatite dégénérative probable, néphrite épithéliale terminale.

Des examens histologiques n'ont pas été entrepris.

I3) Un cas d'intoxication mortelle par la Colchicine à dose thérapeutiques (3 mg).

Homme de 43 ans, éthylique, sujet depuis 5 ans à des attaques de goutte pour lesquelles il n'avait jusqu'alors jamais pris de Colchicine.
Il faut noter qu'il est atteint d'une néphrite depuis 5 ans.
Le 7.2.03, pour une crise de goutte intense, il prend 3 mg. de Colchicine en l'espace d'une heure. Dès l'absorption de la dernière capsule , le malade tombe sans connaissance ou s'endort, ne sortant de son sommeil que le lendemain très tard dans la matinée.
Il se réveille très abattu et se met à rejeter par la bouche environ deux verres d'un liquide glaireux et sanglant.
Ce jour-là et les jours suivants, il continue à vomir des glaires sanglantes. Les selles sont noires mais il n'y a pas de diarrhée.
Pas de douleurs épigastriques ni abdominales.
Les jours suivants : constipation opiniâtre.
Les urines,légèrement teintées le premier jour deviennent de plus en plus colorées par le sang qu'elles contiennent.
La faiblesse s'accroît. Le malade est tout-à-fait lucide.
On note dans les jours suivants, un gonflement du coude droit qui semble davantage correspondre à une hémarthrose qu'à une poussée articulaire goutteuse.

On note dans la région anale de nombreuses ulcérations, petites arrondies, saignantes, semblant se continuer dans le rectum où elles sont le siège de l'hémorragie qui accompagne chaque défécation après deux jours de constipation, les selles sont normalement moulées mais chaque défécation s'accompagne d'émission de sang pur.

Le 3ème jour après l'admission, les masses musculaires sont douloureuses à la pression et on note en divers points du corps des taches ecchymotiques.

L'asthénie est de plus en plus intense; les urines sont de plus en plus hématuriques.

Le 4ème jour après l'admission : épistaxis de petite abondance. Prostration de plus en plus marquée. Mort le I7.2.03

Autopsie : Congestion intense de tous les viscères, surtout au niveau du tube digestif.

Rein : lésions anciennes de néphrite intestitielle.

Les auteurs terminent leur article en insistant sur le fait qu'il est important de connaître précisément l'état des reins des goutteux.

DEDUCTIONS
CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

Nous avons étudié une trentaine de cas d'intoxication aiguë par la Colchicine :

- 17 de l'Hôpital Fernand-Widal
- les autres issus de la littérature

Il n'est pas possible de fixer la dose toxique mortelle de cet alcaloïde, en raison du petit nombre des observations, de la sensibilité particulière de chaque sujet et de l'efficacité du traitement.

Parmi les cas étudiés, on a pu noter une vingtaine d'évolutions favorables, soit que le malade ait spontanément résisté à l'intoxication, soit -le plus souvent - qu'un traitement actif ait été précocément institué.

En effet, les cas de mort (une dizaine) correspondent presque toujours :

- soit à ceux qui ont été découverts longtemps après l'absorption de la drogue,
- soit aux malades qui n'ont pas reçu les soins spécifiques de cette intoxication.

Lorsque la mort survient, elle est le plus souvent brutale :

- Certains pensent qu'il s'agit d'un collapsus cardio-vasculaire dû en grande partie à la déshydratation,

- d'autres, qu'on doit y voir l'action neurogénique de la Colchicine : arrêt respiratoire,
- enfin, après plusieurs jours, risque de survenir un collapsus brutal lié à une toxémie (toxine des bactéries Gram-) bien souvent mortelle.

Lorsque la vérification anatomique a pu être faite, elle montre presque toujours une congestion plus ou moins intense des organes vitaux : cerveau, foie, rate, poumons, coeur, reins parfois.

Etat congestif du tube digestif. Infiltrations hémorragiques, dilatations des vaisseaux sur la muqueuse gastrique, congestion des plaques de Peyer.

A plusieurs reprises, on a trouvé des signes d'hépatite toxique aiguë avec néphrite épithéliale.

TABLEAU CLINIQUE TYPE

L'une des caractéristiques de l'intoxication par la Colchicine est le délai de quelques heures ou plus entre l'intoxication et l'apparition des premiers symptomes. Cet intervalle n'est pas modifié par la dose ou la voie d'administration.

Stagnara avait mis en relief le retard d'action dans toutes les observations d'intoxication par le Colchique ou la Colchicine (il était compris entre une demi-heure et I3 heures).

Cette notion de période de latence est essentielle; parfois difficile à mettre en évidence, elle correspond au temps d'absorption de la substance toxique qui n'agit qu'à retardement.

La scène de l'intoxication aiguë par la Colchicine est caractérisée par la brusquerie d'apparition des premiers accidents. Des nausées et des vomissements ouvrent la scène mais ce n'est que rarement qu'ils peuvent évacuer le produit ingéré; et les signes vont s'aggraver rapidement pour donner un riche tableau.

Les premiers symptomes sont d'ordre gastro-intestinal, résultant de la voie d'excrétion principale de la Colchicine.

Les vomissements sont absolument constants, alimentaires au début, muqueux et bilieux par la suite.

Ils sont accompagnés de douleurs abdominales très vives, d'abord localisées à l'épigastre mais bientôt diffuses à tout l'abdomen. Dans quelques cas, on note un météorisme, un degré de défense plus ou moins important, faisant parfois discuter l'opportunité d'une intervention chirurgicale.

La diarrhée est fréquente mais n'est pas observée de façon constante. Lorsqu'elle existe, elle domine par son intensité la symptomatologie clinique. Sée a donné le nom de "choléra colchique" aux accidents qu'il a ainsi provoqués sur le Chien et qui concordent avec la clinique. C'est une diarrhée profuse, aqueuse, parfois sanglante. Une quantité considérable de liquide, d'électrolytes et de plasma sont ainsi perdus et cela donne un syndrome proche de celui de l'intoxication par l'arsenic.

Nous avons dit plus haut que cette diarrhée n'est pas constante. Elle peut être remplacée par une constipation; à l'extrême il peut exister un tableau d'occlusion intestinale :

- Moïse rapporte deux cas d'iléus paralytique consécutifs à une intoxication par la Colchicine,
- Madame Arnott, celui d'une jeune fille de 15 ans chez qui l'intensité de l'iléus entraîna une laparotomie.

Ceci a fait discuter par différents auteurs le mécanisme par lequel la Colchicine agit sur le transit.

La possibilité d'une paralysie intestinale paraît découler des effets de cet alcaloïde sur le système neuro-végétatif tels que les ont mis en lumière les travaux de Laborde et Houdé, Busquet, Schmid, Mugler et Gazet du Chatelier.

Se basant aussi bien sur des observations cliniques que sur l'expérimentation animale, ces auteurs ont constaté en effet, que la Colchicine possédait à l'égard du système nerveux végétatif une double action, sympatho-mimétique d'une part et vagolytique d'autre part. Or on sait que l'excitation du para-sympathique ou l'administration de substances cholinergiques activent la motilité intestinale ; qu'inversement la stimulation des plexus sympathiques ou la mise en oeuvre de vagolytiques aboutissent à une réduction du péristaltisme.

On s'explique dans ces conditions, que le déséquilibre neuro-végétatif réalisé par la Colchicine puisse aboutir à une inhibition complète des mouvements intestinaux et donc à un véritable iléus paralytique; et ceci quelle que soit la voie d'administration utilisée.

Les diarrhées seraient dues à une irritation directe de la muqueuse intestinale au contact de la Colchicine administrée per os.

Il existe dans la littérature quelques observations cliniques d'hépato-néphrite toxique. Les examens biologiques hépatiques sont très souvent perturbés dans les jours qui suivent l'intoxication. Mais surtout, nous verrons plus loin que cette atteinte est souvent découverte à l'anatomo-pathologie.

Les signes respiratoires et cardio-vasculaires

Lorsque la dose absorbée est assez importante, le malade est généralement choqué : pâle, parfois lèvres cyanosées, deshydraté, pouls rapide, tension artérielle pincée.

La respiration est parfois difficile, avec des pauses respiratoires.

Il n'a pas été noté de modifications cardiaques importantes et caractéristiques. Un seul malade a présenté, dans la nuit du 2e au 3e jour, 2 crises de tachycardie, l'une sans raison apparente, l'autre au cours d'efforts de vomissements. Et à l'électrocardiogramme : 2 cas de sous-décalage de ST.

Quand l'issue est fatale, il s'agit le plus souvent d'un collapsus cardio-vasculaire brutal.

Signes neurologiques

Le malade est choqué, pâle, mais généralement conscient. Et les anciens auteurs insistaient sur cette conservation de la conscience qu'ils notaient généralement jusqu'à la fin, malgré l'intensité dramatique du tableau.

Il existe cependant quelques cas montrant des signes de confusion mentale ou des bouffées délirantes.

Les épisodes convulsifs ne sont pas rares, s'accompagnant parfois de signes électro-encéphalographiques plus ou moins durables.

Deux auteurs signalent un épisode d'hémiparésie régressive.

Brown rapporte l'apparition d'une névrite périphérique.

L'examen neurologique est presque toujours normal, bien qu'il existe souvent des crampes et une faiblesse musculaire importante.

Chez l'une de nos malades, on a noté un nystagmus horizontal.

Enfin, l'hypothermie très souvent signalée pourrait être reliée, d'après Ferguson, à l'action neurologique centrale de la Colchicine.

Signes hématologiques

L'action de la Colchicine est générale et sélective seulement dans ce sens que les premiers tissus affectés sont ceux qui présentent le taux le plus élevé de division cellulaire.
On comprend ainsi que la moëlle osseuse soit l'un des premiers organes atteints.

Dans le sang circulant, on note :

- une leucopénie qui survient dans les heures qui suivent l'intoxication et dure habituellement 2 à 5 jours.
  Elle est suivie d'une leucocytose qui apparaît au bout de 7 à 8 jours et peut persister 2 semaines; ceci variant avec la quantité de Colchicine absorbée.

- elle s'accompagne d'une anémie habituellement sans signes d'hémolyse et
- d'une thrombopénie.

Certains auteurs ont noté une hyperleucocytose isolée qu'ils attribuent à une perturbation des contrôles extra-médullaires de la leucopoïèse (Puig et Coll., Hitzig).

L'examen de la Moëlle osseuse.

Les études expérimentales ont montré, dans la série granuloblastique, des altérations nucléaires des myéloblastes, consistant en des fragmentations, des altérations de la trame chromatinienne et une diminution de colorabilité.

Dans les cas par nous rapportés, les ponctions sternales ont toujours ramené une moëlle normale mais la quasi-totalité de nos malades avaient eu une exsanguino-transfusion à l'entrée.

Les altérations sanguines et médullaires sont loin d'être constantes. Elles surviennent généralement lorsque la dose ingérée est importante. Cependant leur survenue possible doit faire pratiquer une exsanguino-transfusion devant toute intoxication aiguë par la Colchicine.

Certains auteurs, s'appuyant sur le fait que les troubles hématologiques surviennent toujours dans les heures qui suivent l'intoxication, pensent que l'exsanguino-transfusion ne sert plus à rien si le malade est vu au-delà de 5 ou 6 heures.

Cependant, quelques cas ont été rapportés, ou des désordres des éléments figurés du sang sont survenus plus tard qu'habituellement, ce qui fait penser à l'utilité d'une exsanguino-transfusion quelle que soit l'heure d'admission du malade.

Troubles urinaires

Les premiers expérimentateurs avaient espéré du Colchique des effets diurétiques. Störck le premier fut loin d'avoir les résultats qu'il escomptait et son auto-observation est typique à cet égard :"irritation de la vessie mais émission très restreinte d'urines hautes en couleur".

Dans l'observation rapportée par Stagnara, il est noté que les urines du patient étaient rares et troubles.

Chez les animaux, une dose unique importante ou de faibles doses répétées provoquent des néphrites semblables à celles produites par le Phosphore et le Tétra-chlorure de Carbone chez l'homme.

L'hépato-néphrite aiguë est souvent retrouvée à la vérification anatomique.

D'une façon générale, la secrétion urinaire diminue pour augmenter dans un second temps; et l'urée sanguine est généralement élevée (entre 0,50 et I,50 g.). L'administration de liquides par voie veineuse suffit généralement à rétablir une secrétion urinaire convenable.

Walaszek a noté que l'excrétion urinaire de la Colchicine et de ses métabolites est considérable. S'il y a une lésion rénale pré-existante, des doses normalement non toxiques peuvent le devenir. (Dans un cas de la littérature la mort est survenue après 3 mg seulement de Colchicine chez un sujet présentant une néphrite depuis 3 ans).

L'alopécie

Enfin, nous signalerons un signe assez fréquent mais à la frontière des accidents aigüs et chroniques puisqu'il peut survenir entre 4 jours et 3 mois après l'intoxication.

La chute des cheveux débute habituellement par les régions frontale et occipitale pour s'etendre progressivement et rapidement et réaliser une alopécie plus ou moins complète. Elle est transitoire, la repousse des cheveux se faisant en quelques semaines.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Avant tout traitement, il faut essayer de préciser la réalité et l'importance de l'intoxication.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la Colchicine.

Le traitement doit être entrepris le plus rapidement possible et avoir deux buts :

1) éliminer le toxique
2) mettre en oeuvre un traitement symptomatique, si possible dans un centre spécialisé.

C'est de la précocité de ce traitement que dépend en grande partie la vie du malade.

I. - Elimination du toxique

Le lavage d'estomac est le premier geste à faire devant une intoxication aiguë par ingestion. Mais il ne peut être effectué que par un médecin et en respectant toutes les règles d'une technique bien codifiée : le malade doit être conscient et non menacé de convulsions; sinon le risque de fausse-route avec complications pulmonaires est constant.

Dans l'intoxication par la Colchicine, le temps de latence toujours observé entre l'absorption et le début des effets toxiques étant de plusieurs heures, on dispose généralement d'une période suffisante pour pratiquer ce lavage dans les meilleurs conditions.

Une aspiration gastrique peut être utile chez un malade comateux; Elle ne sera alors effectuée qu'après intubation trachéale de sécurité.

Chez l'enfant : pas de lavage en cas d'atteinte même légère de la conscience. Ce lavage n'est autorisé qu'à condition de suspendre l'enfant par les pieds, la tête en bas et de placer une canule de Mayo dans la bouche.

Le lavement évacuateur peut compléter l'élimination du toxique.

C'est finalement l'exsanguino-transfusion qui sauve le malade.

Elle doit être effectuée par une équipe spécialisée disposant des moyens modernes de transfusion.

II.- Traitement symptomatique.

- Il faut placer le sujet dans une atmosphère aussi stérile que possible, pour éviter les risques infectieux chez ce malade leucopénique.
- On y adjoindra une antibiothérapie massive et systématique (Pénicilline, Colimycine,...)
- et des antiseptiques intestinaux (Ganidan, Néomycine, par voie buccale).
- Il faut réchauffer le malade,
- calmer les vomissements et la diarrhée (anti-émétiques, parasympatholytiques),

- rétablir l'équilibre hydro-électrolytique : perfusions de sérum glucosé isotonique + Chlorure de sodium et chlorure de potassium,

- perfusions qui permettent de maintenir une tension artérielle convenable et auxquelles on ajoutera, si un collapsus survient, des amines pressives.

- l'oligurie pose rarement de gros problèmes. On fait boire abondamment le malade (eau distillée) et les perfusions permettent de rétablir rapidement une sécrétion urinaire convenable.

Au total, la nécessité d'une surveillance clinique et biologique constante implique le placement de l'intoxiqué par la Colchicine en milieu hospitalier spécialisé, autant que faire se peut.

C O N C L U S I O N

L'intoxication aiguë par la Colchicine, connue depuis des siècles, est rare mais grave.

Il n'est pas possible de fixer exactement une dose mortelle. Les effets toxiques apparaissent pour des doses très proches de celles utilisées en thérapeutique.

Ils sont de plusieurs ordres :

- Gastro-intestinaux :
  - brulures digestives
  - vomissements
  - douleurs abdominales
  - diarrhée
- Respiratoires et cardio-vasculaires :
  - pâleur, cyanose
  - dépression respiratoire
  - collapsus
- Neurologiques :
  - crampes, faiblesse musculaire
  - convulsions parfois
- Hématologique :
  - pancytopénie par aplasie médullaire
- Urinaires :
  - Oligurie confinant à l'anurie
- Alopécie parfois.

Le traitement doit être précocément institué et effectué par un personnel compétent, en Centre Hospitalier Spécialisé. Le lavage d'estomac et surtout l'exsanguino-transfusion entrepris le plus rapidement possible permettent de sauver le malade. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la Colchicine et la thérapeutique est uniquement symptomatique, basée sur la surveillance clinique et biologique constante.

Un traitement rapidement et bien conduit permet pratiquement toujours la guérison sans séquelles.

Insistons en terminant sur le fait que la Colchicine est un médicament utilisé de façon courante et efficace dans le traitement de l'accès de goutte aigu et qu'elle est cependant rarement la cause d'une intoxication aiguë.

Vu, le Président de Thèse
Pr.M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté
Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J.ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - ALTMANN (N.W.) et Coll. - On the genesis of hepatic cell nuclear inclusions in Colchicine poisoning.
Experientia, I5 Juin I964, 20, 3I9.

2 - ANGEVENE (J.R.) - Nerve destruction by Colchicine in Mice and Golden hamsters.
J. Exp. Zool., I957, I36, 363.

3 - ARNOTT (G.) et Coll. - Intoxication aiguë volontaire par dose massive (38 mg.) de Colchicine chez une jeune fille de I5 ans (Guérison).
Echos de la Médecine, I964, 35, 22,4.

4 - BACK (A.) et Coll.- Distribution of radioactive Colchicine in some organs of normal and tumor-bearing mice.Proc. Soc.Exp.Biol.Med.I95I,77, 677.

5 - BOULET (P.) et Coll.- Intoxication volontaire par la Colchicine (I2 mg.). Survie.
Montp. Méd., I950, 399
et in Sem. Hôp., I950, 43, 2087.

6 - BROWN (W.O.) et Coll.- Effect of Colchicine on human tissue.
Amer. J. Clin. Path., I945, I5, I89.

7 - BRUES (A.M.) - Fate of Colchicine in body.
J. Clin. Invest., I942; 2I, 646.

8 - BUSQUET (H.) - Sur l'activation des effets circulatoires des susbtances sympathomimétiques par la Colchicine.
C.R. Soc. Biol, I939,I30, 870.

9 - CARR (A.A.) - Colchicine toxicity.
Arch. Int. Med., Janvier I965, II5, 29.

IO - CLARK (P.A.) - Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by Colchicine.
Brit. J. Exp. Path., Oct. I963, 44, 520.

II - CLEARKIN (P.A.) - Etude des effets de la Colchicine chez la Souris sur tissus normaux et néoplasiques.
J. Path. Bact., I937, 44, 469.

I2 - COTTEREAU (C.) - Thèse, Doct.Méd. Paris, I967

I3 - COURTOIS-SUFFIT et Coll.- Note sur un cas d'intoxication mortelle par la Colchicine à dose thérapeutique.
Gaz. des Hôp., 3 mars I903, 76, 26, 257.

I4 - CROSBY (W.H.) - Drug-induced thrombocytopenia.
Med. Ann. D.C. , Mai I964, 33, I99.

I5 - DEWAR (M.J.) - Structure of Colchicine.
Nature , I945, I55, I4I.

I6 - DIXON (W.E.) et Coll.- Colchicine with special reference to its mode of action on bone-marrow.
J.Physiol. I908, 37, 50.

I7 - DUSTIN (M.P.) - Intoxication mortelle par la Colchicine. Etude histologique et hématologique.
Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. I94I, 2ème série, 6, 505.

I8 - EPAGNOU DEZILLE (A.)- Etude médico-légale du Colchique et de la Colchicine.
Thèse Doct. Méd. Paris I889.

I9 - FERGUSON (F.O.) - Colchicine.I.- General pharmacology.
J. Pharm. Exp. Therap.I952, I06, 26I.

20 - GARASSINI (G.) et Coll.- Studi sperimentali sull'intossicazione, associata da benzolo e antimitotici. I.- Rilievi ematologici nell' intossicazione da benzolo e colchicina.
Folia Medica, Novembre I960, 43, I069.

2I - GAZET DU CHATELIER (M.G.) et MUGLER (A.) - Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine.I.- Etude des réactifs du système neuro-végétatif.
Thérapie, I957, I2, 376.

22 - GAZET DU CHATELIER (M.G.) - Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine. II.- Interactions de la Colchicine, de l'Yohimbine et de la Dibenzyline sur la pression artérielle et les réactifs neuro-végétatifs du chien chloralosé.
Thérapie, I960, I5,II57.

23 - GOODMAN (L.S.) et Coll.- The pharmacological basis of therapeutics.
N.Y. Mac Millan CO., 2 nd ed.I960.

24 - GOONERATNE (B.W.) - Massive generalized alopecia after poisoning by gloriosa superba.
Brit. Med J. I966, I, 5494, I023.

25 - GRAFE (G.) - Sur des cas de porphyrinurie toxique consécutifs au traitement par l'uréthane ou la Colchicine.
Deutsches Gesundheitswesen, I948, 3, 2, 50.

26 - GROLLMANN (A.) - Pharmacology and Therapeutics. Ed.5.
Philadelphia : Lea and Febiger, I962, 250.

27 - HARTMANN - Empoisonnement par les semences de Colchique d'automne.
Gaz. Méd. Paris, I885, IO.

28 - HARTUNG (E.P.) - Colchicine and its analogs in Gout. A briefreview.
Arth. ans Rheum. I96I, 4, I,I8.

29 - HEGER-GILBERT - Empoisonnement par l'ingestion de bulbes de Colchique.
Rev. Droit Pénal et de Crim. Mai I926.

30 - HITZIG (W.H.) - Colchicum. Vergiftung bei einem Kleinkind.
Helv. Paediat. Acta, I958, I3, 2, II7.
et in : Acta Haemat., I959, 2I ,3,I70.

3I - JACOBSON (T.) - Action de la Colchicine sur le coeur.
C.R. Soc. Biol. I925, 93,II78.

32 - JACOBSON (T.) - Action de la Colchicine sur l'intestin et l'utérus.
C.R. Soc. Biol. I925, 93,II82.

33 - JEQUIER (R.) - et Coll.- Etude pharmacologique du Colchicoside et de son aglucone, la Déméthyl-Colchicine.
Arch. Int. Pharmacodyn. I95?, 94, 453.

34 - KELLNER (B.) et Coll. - Effects of acute and chronic Colchicine poisoning organs of rats.
Acta Morphol. I953, 3, I25.

35 - KLEIN (H.) - Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften.
Virchow Arch. Path. Ana. I95I, 320, 93.

36 - LABORDE (J.V.) et HOUDE (A.) - La Colchique et la Colchicine.
Histoire naturelle . Chimie et pharmacologie. Physiologie. Toxicologie. Thérapeutique.
G. STEINHEIL éd., Paris, I887.

37 - LAYANI (F.) - Intoxication aiguë par la Colchicine. Importantes altérations de la leucopoïèse.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris I947, 36, I, I0.

38 - LENDLE (L.) et Coll. - Zur Frage der Enteritis-Reaktion und Capillargiftwirkung con Colchicum, Arsenik und cytostatica.
Klin. Wschr. Décembre I959, 37, I230.

39 - LETTRE (H.) et Coll. - Beitrag zur Verteilung und Wirkung das Colchicine in Turkörper.
Z.Physiol. Chem. I944, 28I, 58.

40 - MABILLE - Un cas grave non mortel après la prise quotidienne de 8 à I0 granules à I mg.
Bulletin Général de Thérapeutique, I902, n° 8.

4I - MAC LEOD (J.G.) et Coll. - Hypersensivity to Colchicine.
Ann. Rheum. Dis I947, 6, 224.

42 - MALKINSON (F.D.) et Coll. - Colchicine alopecia.
J. Invest. Derm. Décembre I959, 33, 37I.

43 - MEYLER (L.) - Side affects of drugs.
Excerpta Medica Foundation, IV ed.

44 - MIKKELSEN (W.M.) - et Coll.- Alopecia totalis after desacetyl methyl Colchicine therapy of aoute gout.
New-Engl.J. Med. I956, 255, 769.

45 - MOELLER (C.) - On erythroblast proliferation in stimulated erythropoiesis.Bone-marrow studies on Colchicine poisoned rats in hypoxia, after bleeding and after injection of erythropoietically active plasma.
Ann. Med. Exp. Fenn. I959, 37 (Suppl.5), I,II0.

46 - MOISE (R.) et Coll. - Ileus paralytique après Colchicine-thérapie.
Sem. Hôp. I965, 4I, I7, I028.

47 - MUGLER (A.) et Coll. - Données nouvelles sur le mode d'action de la Colchicine à la lumière des recherches récentes.
Rev. Rhum., I957, 24, 5I8.

48 - PERRAULT ET LAPLANCHE - Eléments de thérapeutique.
Ed. Médicales Flammarion.

49 - PIEDELIEVRE (R.) et Coll. Ictère mortel au cours d'un traitement de goutte par Colchicine intra-veineuse.
Ann. Méd. Légale, I959, 39, 3, 3I5.

50 - PUIG (R.) et Coll.- Intoxication massive par la Colchicine. Guérisson.
Montp. Méd. (séance du 3I.5.63) I06,I, I0.
et in sem. Hôp. I963, 55, 2702.
et in Presse Médicale; I963, 7I,47, 2269.

5I - RAYMOND-HAMET - Sur une propriété physiologique nouvelle de la Colchicine.
C.R. Soc. Biol. I935, II8, I292.

52 - RAYMOND-HAMET - Influence de la Colchicine sur les effets hypotenseurs des doses liminaires d'amines sympathomimétiques.
C.R. Soc, Biol, I935, II9, 990.

53 - RIZZI (A.) - Anatomo-histopathological findings in acute Colchicine intoxication.
Folia Med., Octobre I962, 45, 9I3.

54 - SCHMIDT (F.) et Coll. - Action de la Colchicine sur la tension artérielle dans le choc anaphylactique du Lapin. Mise en évidence d'une action statique aux doses sous-liminaires.
C.R. Soc. Biol., I950, I44, I392.

55 - SEED (L.) et Coll. - Effect of Colchicine on human carcinoma.
Surgery, I940, 7, 696.

56 - SEEGMILLER (J.E.) - Present day treatement of gout.
Méd. Clin. N. Amer., I96I, 45, I259.

57 - SEIFERT (P.) - A case of intoxication by Colchicine.
Deut. Med. Wschr., 26 Mai I950, 75, 7I7.

58 - SHEEHY (T.W.) et Coll. - Demecolcine (Colcemid) toxicity.
Arch. Int. Med., I957, I00, 85.

59 - SIMONIN (C.) - Double fatal poisoning after the therapeutic ingestion of leaves of Colchicum autumnale on the prescription of a "curer".
J. Forensic Med., Octobre-Décembre I960, 7, I84.

60 - STAGNARA (P.) - Intoxication par le Colchique d'automne et ses dérivés.
Etude clinique.
Thèse Doct. Méd. Lyon, I940.

6I - THOMPSON (G.W.) - Alopecia totalis following suicidal Colchicine overdosage.
J.Roy. Army Med. Corp., I964, II0, II3.

62 - VON OETTINGEN - Poisoning.
Saunders ed.

63 - WALASZEK (E.J.) et Coll. - Studies on excretion of radioactive Colchicine.
Arch. Int. Pharmacodyn., I960,I25, 37I.

64 - WEIL (E.) et Coll. - Empoisonnement mortel d'un couple d'adultes à la suite de l'ingestion d'un plat de feuilles de Colchique
Ann. Méd. Légale, Janvier-Février I962, 42, 58.

65 - WEISS (T.E.) et Coll. - Transient depilatory reaction and other untoward effects of desacethylmethylcolchicine.
Ochsner Clinic Rep., I957, 3, 2I.

66 - WIDMANN (H.) et Coll. - Clinical aspects of Colchicine poisoning with special consideration of leukopoïesis.
Zeitschrift Klin. Med., I953, I5I, 5I.

67 - WIDMANN (H.) - Mechanism of action of Colchicine in lethal and sublethal doses on blood and bone-marrow; experimental studies.
Arch. Exp. Path. und pharmakol., I949, 207, 2I8.

68 - WIDMANN (H.) - Contribution à l'étude clinique de l'intoxication par la Colchicine.
Arzn. Forsch., I948, 2, 23, 457.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	I
HISTORIQUE	3
PRESENTATION ET INDICATIONS	5
PHARMACOLOGIE	
A - Action dans la Goutte	7
B - Action sur la division cellulaire	8
C - Pharmacologie générale	8
D - Taux et excrétion	I2
E - Toxicologie	I3
OBSERVATIONS DU CENTRE ANTIPOISONS DE F.WIDAL	
Dossiers des Malades Hospitalisés	I4
Appels téléphoniques	3I
OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	36
DEDUCTIONS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES	47
Tableau Clinique Type	49
Déductions Thérapeutiques	56
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	